

Pimecrolimus

Principio activo.....	Pimecrolimus
Nome comercial.....	Elidel®
Presentación	1% crema 30 g
PVP	42,12 €
Grupo terapéutico ATC	D11AX Outros preparados dermatolóxicos
Laboratorio fabricante	Novartis Farmacéutica
Data comercialización	12 Xaneiro 2003
Condicions dispensación	Receta médica

Avaliación	Experiencia clínica insuficiente
Data avaliación	Febreiro 2004

1 DESCRICIÓN

Pimecrolimus é un derivado macro-lactámico da ascomicina con actividade anti-inflamatoria, que inhibe selectivamente a formación e liberación de citocinas proinflamatorias que actúan de forma selectiva na pel, tras unirse á macrofilina-12, receptor citosólico dos linfocitos T. Esta unión provoca a inhibición da calcineurina fosfatasa dependente do calcio, impedindo a síntese de citocinas Th1 e Th2 nos linfocitos T. Así mesmo, inhibe a liberación de mediadores de inflamación coma

histamina e triptasa, a partir dos mastocitos activados.

A súa natureza é lipofílica, polo que penetra facilmente na pel. Con todo, a súa permeabilidade a través da pel é moi baixa (entre 60-110 veces menor cá dos corticoides), polo que a absorción sistémica trala administración tópica dúas veces ó día é mínima, alcanzándose concentracións en sangue menores de 2 ng/ml.

Aínda que non hai datos publicados sobre o metabolismo ou a vía de eli-

minación do pimecrolimus tópico, demostrouse que trala súa administración oral, o pimecrolimus metabolízase presumiblemente por vía hepática (citocromo P450 3A4), excretándose os seus metabolitos maioritariamente por vía fecal.

Xeralmente é un medicamento ben tolerado, sendo os seus efectos adversos máis comúns as reaccións producidas na zona de aplicación (queimadura, irritación, prurito, eritema) e infeccións cutáneas.

2 INDICACIÓNS AUTORIZADAS

Dermatite atópica (eccema) leve a moderada en pacientes de 2 ou máis anos de idade, para:

■ o tratamento a curto prazo dos signos e síntomas

■ o tratamento intermitente a longo prazo para previr a aparición de brotes.

3 POSOLOXÍA E FORMA DE ADMINISTRACIÓN

A prescrición debe ser realizada por un médico con experiencia no tratamento da dermatite atópica (DA).

Adultos e nenos maiores de 2 anos

- Débese aplicar unha capa fina de pimecrolimus na zona da pel afectada dúas veces ó día e friccionar suavemente ata a súa completa absorción, sen existir restricción na dose diaria total aplicada, nin na extensión da superficie corporal tratada, debido á súa escasa absorción sistémica. O tratamento debe manterse ata que se produza o aclaramento da lesión, momento no que deberá interromperse. Pode utilizarse en tódalas zonas da pel, incluídas a cabeza e a cara, o pescozo e as zonas intertrixinosas, excepto sobre as membranas mucosas. Non debe aplicarse baixo oclusión.
- No tratamento a longo prazo da DA, o tratamento con pimecrolimus debe iniciarse ante a primeira aparición de signos e síntomas para previlos brotes da enfermidade. En caso de interrompelo tratamento, este debe reanudarse á primeira reaparición dos signos e síntomas.
- Poden aplicarse emolientes inmediatamente despois do pimecrolimus.

Non existe experiencia do tratamento con pimecrolimus durante máis de 12 meses.

En caso de non observarse melloría tras 6 semanas de tratamento, ou de existir exacerbación da enfermidade, deberá interromperse o tratamento con pimecrolimus e considerarse outras opcións terapéuticas.

4 DATOS DE EFICACIA NOS ENSAIOS CLÍNICOS REALIZADOS

A avaliación da eficacia do pimecrolimus tópico ó 1% levouse a cabo en distintos ensaios clínicos controlados a dobre cego en lactantes de 3-23 meses (INDICACIÓN NON AUTORIZADA), nenos (2-17 anos) e adultos.

Os parámetros de eficacia empregados nos ensaios clínicos foron as puntuacións obtidas con diferentes escalas: a) **escala IGA** (Avaliación Global do Investigador): avaliación global da dermatite nunha escala ordinal que engloba seis categorías, que pasan da ausencia total de lesións na pel (categoría 0) á máxima gravidade da dermatite (categoría 5), b) **escala EASI** (Índice de Severidade e Área do Eccema): baseado na superficie da área de pel afectada (catro áreas) e o grao de severidade (catro signos), c) **Avaliación da intensidade do prurito**: escala ordinal de catro puntos, dende ausencia de prurito (0 puntos) ata prurito molesto que afecta ó sono nocturno (4 puntos), d) **Escala ADSI** (Índice de Severidade da Dermatite Atópica): escala que avalía prurito, eritema, exsudación, excoriación e liquenificación, nun rango de valoración de 0-15.

Ensaos clínicos a curto prazo con pimecrolimus:

Realizáronse tres ensaios clínicos a curto prazo aleatorizados, a dobre cego, comparados con placebo (vehículo):

- De 6 semanas de duración: un estudio con lactantes de 3-23 meses (n=186) e un estudio con nenos de 1-17 anos (n=403) con DA de leve a moderada. En ambos estudos a variable primaria foi a puntuación IGA obtida no día 43 e as variables secundarias foron a puntuación EASI, a intensidade do prurito e a avaliación do cuidador / paciente

obtidas no día 43. En tódolos casos observouse unha melloría das puntuacións nos pacientes a tratamento con pimecrolimus.

- De 3 semanas de duración: estudio con adultos (n=34) con DA moderada, divididos en dous grupos (un recibiu pimecrolimus dúas veces ó día e outro unha vez ó día). A variable primaria empregada foi a variación na puntuación ADSI respecto da situación basal. Observouse un porcentaxe superior de remisión parcial ou total da enfermidade no grupo tratado dúas veces ó día (71,9% redución de ADSI con pimecrolimus dúas veces ó día vs. 10,3% con placebo; 37,7% redución de ADSI con pimecrolimus unha vez ó día vs. 6,2% con placebo).

Nun estudio en fase II (busca de dose) de 3 semanas de duración realizado en 260 adultos con DA moderada a grave no que se comparou pimecrolimus 1% vs. valerato de betametasona 0,1% observouse unha maior eficacia (puntuación EASI) do corticoide de elevada potencia.

Non se realizaron estudos que comparen pimecrolimus fronte á terapia estándar da DA (corticosteroides tópicos de potencia leve a moderada) a curto prazo.

Ensaos clínicos a longo prazo con pimecrolimus:

Realizáronse tres ensaios clínicos a longo prazo multicéntricos, aleatorizados, a dobre cego, comparados con placebo (vehículo):

- De 1 ano de duración: un estudio con lactantes de 3-23 meses (n=251) e un estudio con nenos de 1-17 anos (n=713) con DA moderada (IGA ≥ 2). Estes estudos trataron de demostrar a eficacia e seguridade na redución da incidencia de brotes ós

6 (variable primaria) e 12 meses (variable secundaria) cando se aplica pimecrolimus ante a aparición dos primeiros síntomas e signos da DA. Se consideraba como brote o caso con IGA de 4-5, que requiría terapia con corticoides nos 3 días posteriores á consulta, estando os 7 días previos libres de terapia con corticoides. En ambos estudos a incidencia de brotes ós 6 meses foi inferior nos pacientes a tratamento con pimecrolimus, aínda que non se dan valores absolutos. Os resultados obtidos ós 12 meses non foron concluíntes, xa que non existían diferencias significativas entre os grupos.

- De 6 meses de duración: estudio con adultos (n=192) con DA moderada a grave (puntuación IGA = 3-4; INDICACIÓN NON AUTORIZADA). Neste estudio, ante os primeiros síntomas de picor administrábase pimecrolimus para previla progresión de brotes. Cando o brote non se podía controlar, empregábanse como tratamento de rescate corticosteroides tópicos de potencia media. A variable primaria empregada foi a porcentaxe de días a tratamento con corticoide tópico. As porcentaxes foron de 14,2% para os pacientes con pimecrolimus e 37,2% para os pacientes con placebo. A variable secundaria foi o nº de brotes (definido como a necesidade de terapia con corticoide durante alomenos 3 días), que foi significativamente inferior nos pacientes a tratamento con pimecrolimus.

Non se realizaron estudos que comparen pimecrolimus fronte á terapia estándar da DA (corticosteroides tópicos de potencia leve a moderada) a longo prazo (máis de 1 ano).

Non hai estudos publicados de comparación co inmunosupresor tópico tacrolimus.

5 DATOS DE SEGURIDADE

REACCIÓNS ADVERSAS NOS ENSAIOS CLÍNICOS:

As reaccións adversas notificadas con maior frecuencia nos ensaios clínicos foron reaccións na zona de aplicación, comunicadas nun 19% dos pacientes a tratamento con pimecrolimus. Estas reaccións producíronse xeralmente ó inicio do tratamento e foron de intensidade leve a moderada e de curta duración.

	MOI FRECUENTES (≥10%)	FRECUENTES (1-10%)	NADA FRECUENTES (0,1-1%)	RARAS (0,01- 0,1%)	MOI RARAS (<0,01%)
Trastornos da pel e tecido subcutáneo	Queimadura na zona de aplicación alérxica	Reaccións na zona de aplicación (irritación, prurito e eritema), infeccións cutáneas (foliculite).	Furúnculo, impétigo, herpes simple, herpes zóster, dermatite por herpes simple (eccema herpético), <i>molluscum contagiosum</i> , papiloma cutáneo, trastornos na zona de aplicación (erupción, dor, parestesia, descamación, sequidade, edema e empeoramento das lesións).		

- Unha das vantaxes do pimecrolimus fronte os corticosteroides tópicos de elevada potencia é que non presenta capacidade atrofo-xénica (a súa administración non parece producir cambios no grosor da pel), segundo datos obtidos nun estudio realizado en voluntarios sans durante 4 semanas comparando betametasona-17-valerato 0,1%, acetato de triamcinolona 0,1% e pimecrolimus.
- Non embargante, a ausencia de estudos a longo prazo non permite establecer conclusións sobre o efecto do pimecrolimus sobre a indución de alteración das respostas inmunes cutáneas, coa posibilidade de provocar infeccións (fundamentalmente infeccións virais) ou cancro de pel.

CONTRAINDICACIÓNS:

- Hipersensibilidade a pimecrolimus, outros macrolactámicos ou a calquera dos excipientes.

ADVERTENCIAS E PRECAUCIÓNS ESPECIAIS DE EMPREGO:

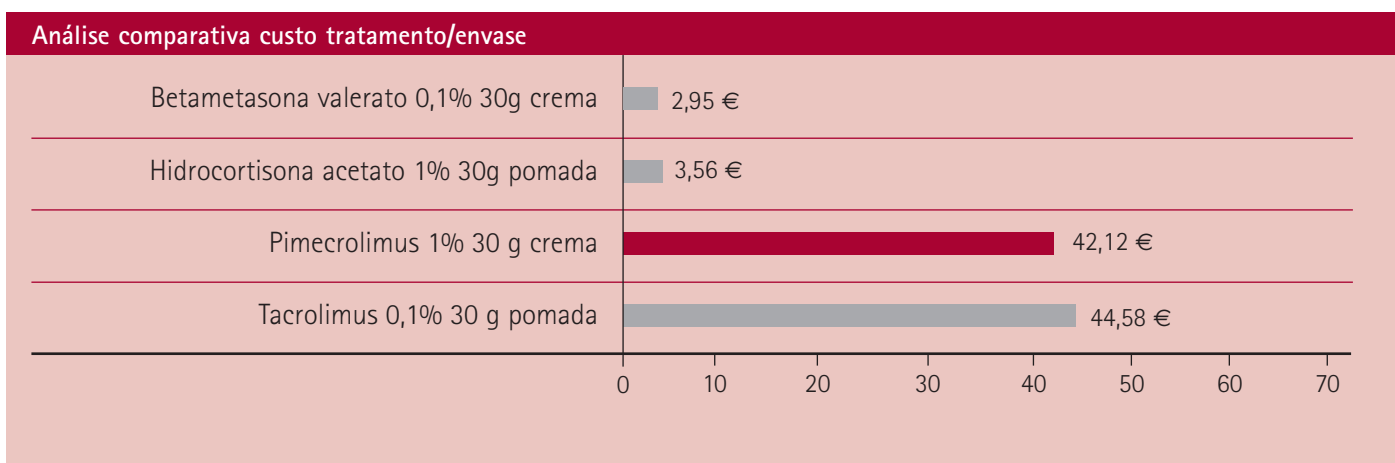
- Non se debe aplicar sobre superficies afectadas por infeccións víricas agudas cutáneas (herpes simple, varicela).
- O tratamento con pimecrolimus pode estar asociado cun maior risco de infección da pel polo virus do herpes simple ou eczema herpético, debendo interromperse o tratamento neste caso.
- Os pacientes con DA severa poden presentar un risco incrementado de infeccións bacterianas da pel (impétigo) durante o tratamento con pimecrolimus.
- Pimecrolimus pode causar reaccións leves e transitorias na zona de aplicación, tales como sensación de calor e/ou quemazón, debendo avaliarse a relación beneficio/risco do tratamento en caso de producirse unha reacción severa.
- Deberá evitarse o contacto cos ollos e membranas mucosas.
- Non se recomenda o uso de vendaxes oclusivas.
- Non se recomenda o uso de pimecrolimus nos seguintes tipos de pacientes: eritodérmicos, pacientes con síndrome de Netherton, inmunocomprometidos, pacientes con enfermidades malignas da pel.
- É recomendable adoptar medidas de protección solar: redución do tempo de exposición solar, utilización de produtos con pantalla solar e cubri-la pel con roupa adecuada.
- A especialidade contén alcohol cetílico, alcohol estearílico e polietilenglicol que poden causar reaccións locais da pel.
- Embarazo: non se recomenda o seu uso.
- Lactación: debe empregarse con precaución, non debe aplicarse sobre as mamas para evita-la inxestión oral accidental polo neonato.
- Pacientes maiores de 65 anos: non existen datos suficientes sobre o efecto de pimecrolimus neste tipo de poboación.

INTERACCIÓNS FARMACOLÓXICAS:

- Debido á súa mínima absorción, é pouco probable que interaccione con medicamentos de administración sistémica.
- Pode utilizarse simultaneamente con antibióticos, antihistamínicos e corticosteroides (orais / nasais / inhalados).
- Aínda que é pouco probable que se produza unha interacción sistémica coas vacinas, dado o mínimo grado de absorción sistémica do pimecrolimus, en caso de enfermidade extensa, recoméndase administra-las vacinas durante os intervalos libres do tratamento.
- Non debe empregarse concomitantemente con corticosteroides tópicos e outros medicamentos antiinflamatorios tópicos. Non existe experiencia co uso concomitante doutros tratamentos inmunosupresores tales como UVB, UVA, PUVA, azatioprina e ciclosporina A.
- Debe evitarse a exposición excesiva da pel á luz ultravioleta, incluíndo a luz solar ou o tratamento con PUVA, UVA ou UVB.

6 CUSTO TRATAMENTO COMPARATIVO

Na seguinte gráfica represéntase o custo dos medicamentos habitualmente empregados no tratamento da DA.



7 AVALIACIÓN TERAPÉUTICA

EXPERIENCIA CLÍNICA INSUFICIENTE

■ Pimecrolimus resulta aparentemente eficaz (comparado con placebo) no tratamento da DA leve a moderada a curto prazo. Sen embargo, é necesaria a realización de ensaios clínicos comparativos co tratamento estándar da DA (corticosteroides tópicos de potencia leve a moderada) a longo prazo. No tratamento a longo prazo, pimecrolimus é máis eficaz que o

placebo na prevención da progresión de brotes, pero fanse necesarios igualmente estudos comparativos coa terapia estándar da DA, e co inmunosupresor tópico tacrolimus, así como a realización de estudos durante períodos superiores a 1 ano.

■ Pimecrolimus parece ser ben tolerado polos pacientes, cunha baixa incidencia de reaccións adversas, e con escasa capacida-

de atrofoxénica. Sen embargo, descoñécese o seu efecto a longo prazo derivado do seu potencial inmunosupresor, na resposta inmune na pel e na incidencia de enfermidades malignas cutáneas.

■ O custo do tratamento é claramente superior ó da terapia estándar da DA.

Polas evidencias científicas dispoñibles, pola insuficiente experiencia clínica en estudos comparativos con outras terapias habituais e en estudos a longo prazo e polo custo do tratamento debe considerarse o pimecrolimus coma tratamento de segunda liña da dermatite atópica leve a moderada.

CLASIFICACIÓN

NOVIDADE TERAPÉUTICA EXCEPCIONAL

O novo medicamento supón un tratamento eficaz para unha enfermidade que non podía ser tratada ou controlada con algún medicamento existente.

IMPORTANTE MELLORA TERAPÉUTICA

A novidade supón unha mellora evidente na eficacia ou seguridade do tratamento ou

control dunha enfermidade que xa dispoñía de tratamento.

MODESTA MELLORA TERAPÉUTICA

O medicamento constitúe un avance modesto, pero real, sobre outros medicamentos dispoñibles.

POUCA OU NULA MELLORA TERAPÉUTICA

O novo medicamento non achega ningunha vantaxe significativa respecto a outras

alternativas para a enfermidade na que esta indicado.

EXPERIENCIA CLÍNICA INSUFICIENTE

A bibliografía dispoñible sobre a novidade terapéutica é insuficiente, ou pouco concluínte, ou mostra unha experiencia insuficiente, que non permite establecer conclusións significativas.

BIBLIOGRAFÍA

- Bernard LA, Bergman JN L, Eichenfield LF. Pimecrolimus 1% cream (Elidel®) for atopic dermatitis. *Skin Therapy Letter* 2002; 7(4):1-3.
- Drugdex® editorial staff. Pimecrolimus. *Micromedex® Healthcare Series Vol. 120*.
- Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M, Langley RGB, Cherill R, Marshall K, et al. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:495-504.
- Ho VC, Gupta A, Kaufmann R, Todd G, Vanaclocha F, Takaoka R, et al. Safety and efficacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants. *The Journal of Pediatrics* 2003; 142:155-62.
- Kapp A, Papp K, Bingham A, Fölster-Holst R, Ortonne JP, Potter PC, et al. Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:277-84.
- Laboratorios Novartis Farmacéutica S.A. Elidel® 1% crema. (Ficha Técnica) 2003.
- Pimecrolimus cream (Elidel®). *New Product Evaluation* 2003; 86.
- The Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Pimecrolimus. En: *Emerging drug list. The Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA)* [on line] 2004 Feb, No. 53. Disponible en URL: <http://www.ccohta.ca> [data acceso: 2004 Feb 10].
- Wahn U, Bos JD, Goodfield M, Caputo R, Papp K, Manjra A, et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics* 2002; 110(1); (1 July 2002). Disponible en URL: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/110/1/e2>.
- Wellington K, Jarvis B. Topical pimecrolimus. A review of its clinical potential in the management of atopic dermatitis. *Drugs* 2002; 62(5):817-40.
- Whalley D, Huels J, McKenna SP, van Assche D. The benefit of pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) on parents' quality of life in the treatment of pediatric atopic dermatitis. *Pediatrics* 2002; 110 (6):1133-6.

A información contida neste boletín é froito da revisión da evidencia científica dispoñible ata o momento, polo tanto é susceptible de modificacións en función dos avances científicos futuros que se produzan.

Portela Romero M., Cordero Puentes L., Lorenzo Iglesias S., Cuña Estévez B.

CENTRO DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS - DIVISIÓ DE FARMACIA E PRODUCTOS SANITARIOS - SERGAS
CONSELLERÍA DE SANIDADE

Ed. Administrativo San Lázaro s/n. Santiago de Compostela 15703 (A Coruña)

Tfs: 981 543 693 / 981 540 115 Fax: 981 541 804 e-mail: infomega@sergas.es

ISSN: 1696-8131
DL: C-1963-03

